

УДК 547.587.51:547.304.4:615.281.9

О. В. СКРИПСЬКА¹, канд. хім. наук, доцент, О. В. БЛІНДЕР³, О. В. ЄЛЕНІЧ¹,
Р. З. ЛИТВИН², канд. хім. наук, А. О. НЕЩАДІН²,

М. Д. ОБУШАК², д-р хім. наук, проф., П. І. ЯГОДИНЕЦЬ¹, д-р хім. наук, проф.

¹ Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича

² Львівський національний університет імені Івана Франка

³ Відділ медико-екологічних проблем ДП «Науковий центр превентивної токсикології,
харчової та хімічної безпеки імені академіка Л. І. Медведя», м. Чернівці

СИНТЕЗ ТА АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ НІТРОГЕНОВМІСНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК З КУМАРИНОВИМ ФРАГМЕНТОМ

Ключові слова: синтез, антимікробна активність, кумарин, четвертинні солі,
нітрогеновмісні гетероцикли, арилювання

Серед похідних кумарину (2Н-бензопіран-2-ону) є багато природних і синтетичних біологічно активних речовин. Їх розглядають, зокрема, як альтернативні засоби для лікування інфекцій у випадку резистентності мікроорганізмів до хіміотерапевтичних препаратів. Встановлено, що низка сполук, які містять у положенні 3 кумарину різні гетероциклічні системи, виявляють антибактеріальну активність [1–8]. Одним із сучасних напрямів дизайну біологічно активних речовин є поєднання двох і більше гетероциклічних фрагментів в одній молекулі. Такий підхід дає змогу отримувати речовини з новим спектром фармакологічних ефектів. У цьому сенсі перспективним є конструювання гетероциклів за положенням 3 кумарину.

Метою роботи був синтез нових ансамблів гетероциклів з кумариновим ядром, вивчення фізико-хімічних властивостей та біологічної активності цих сполук.

Об'єкти та методи дослідження

Об'єктами дослідження були 3-заміщені кумарини (I–XVI).

ІЧ спектри синтезованих сполук записано на спектрофотометрі Specord IR-75 (Німеччина) в таблетках КВг. Спектри ЯМР ¹H записано на спектрометрі Varian Mercury 400, (США) в ДМСО-d₆, стандарт – ТМС. Температури плавлення визначили на приладі Voetius (Німеччина). Дані елементного аналізу (С, Н, N) сполук (I–XVI) узгоджуються з розрахованими значеннями.

Антимікробну активність одержаних сполук вивчали за допомогою мікрометоду з використанням одноразових стерильних полістиролових планшетів та мікротитраторів Такачі. Тест-штами бактерій вирощували протягом 4 год у поживному бульйоні (ПБ) за температури +37 °С. Гриби культивували в рідкому середовищі Сабуро 18–20 год за температури +30 °С. Отримані вихідні суспензії розведено до робочої концентрації – 1·10³ колонієутворювальних одиниць (КУО) в 1 мл з використанням рідких живильних середовищ – поживного бульйону (для бактерій) та рідкого середовища Сабуро (для грибів).

У лунки одноразового стерильного полістиролового планшета вносили по 0,05 мл робочих суспензій. За допомогою титраторів Такачі готували розведення досліджуваних речовин від 1:1 (500 мкг/мл) до 1:64 (15,6 мкг/мл).

Планшети з тест-штамами бактерій інкубували у вологій камері за +37 °С протягом 18–20 год, з тест-штамами грибків – за +30 °С протягом 42–44 год, після чого здійснювали облік результатів.

© Колектив авторів, 2013

Результати дослідження та обговорення

Вихідним реагентом слугував 3-(4-ацетилфеніл)кумарин (I), який синтезували арилюванням кумарину 4-ацетилфенілдіазоній хлоридом (схема 1). Бромованням сполуки (I) одержали 3-(4-бромацетилфеніл)кумарин (II), який у разі нагрівання з гетероциклічними основами (піридином, 4-метилпіридином, хіноліном, бензо[*f*]хіноліном) і трифенілфосфіном утворює четвертинні солі (III–VII).

За даними ІЧ-спектрів смуга поглинання C=O групи в солях (III–VI) знаходиться в області 1 660–1 680 cm^{-1} , а коливання зв'язку N-CH₂ характеризується поглинанням в області 3 400 cm^{-1} . Також у спектрах солей спостерігаємо смугу в області 1 715–1 725 cm^{-1} , яка характерна для (C=O) піронового циклу [9].

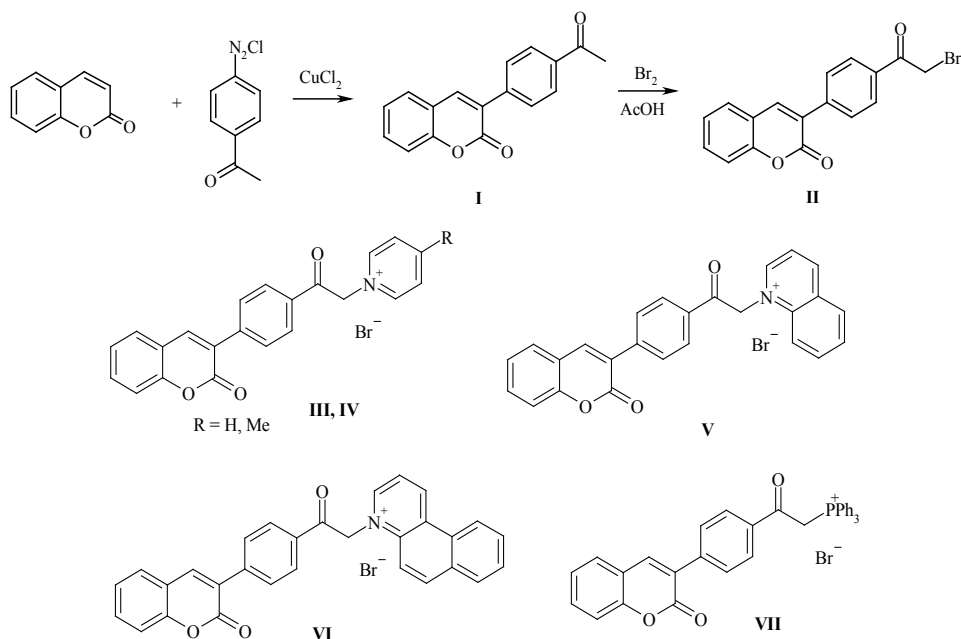


Схема 1. Синтез 3-(4-ацетилфеніл)хромен-2-ону та четвертинних солей (III–VII)

У разі обробки диметилформамідного розчину фосфонієвої солі (VII) водним розчином поташу утворюється фосфорилід (VIII), який під час кип'ятіння з 4-нітробензальдегідом утворює ненасичений кетон (IX). В ІЧ-спектрі фосфонієвої солі (VII) смуга C=O кетонної групи виявляється при 1 670 cm^{-1} . При переході до фосфориліду (VIII) спостерігається сильний низькочастотний зсув цієї смуги і вона виявляється у вигляді двох смуг при 1 565 і 1 605 cm^{-1} . Зв'язок P=C характеризується двома смугами поглинання при 1 385 і 880 cm^{-1} . Смуги у спектрі халкону (IX) при 1 610 і 1 665 cm^{-1} відповідають валентним коливанням аліфатичного подвійного зв'язку і карбонільної групи відповідно.

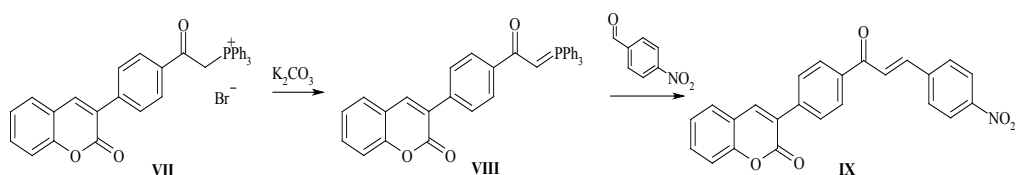


Схема 2. Синтез фосфориліду (VIII) та халкону (IX)

Бромацетильна група сполуки (II) надає широкі можливості для конструювання азотовмісних гетероциклів. Інтерес до синтезу сполук, що містять кумариновий фрагмент і азотовмісні гетероцикли, зумовлений тим, що серед них знайдені препарати з високою біологічною активністю [10, 11]. Ми здійснили циклоконденсації сполуки (II) з тіоацетамідом, тіосечовиною, 2-амінопіридином, 2-амінопіримідином і 6-амінопурином, у результаті чого синтезовані похідні гетероциклічних систем тіазолу (X, XI), імідазо[1,2-а]піридину (XII), імідазо[1,2-а]піримідину (XIII), імідазо[2,1-і]пурину (XIV).

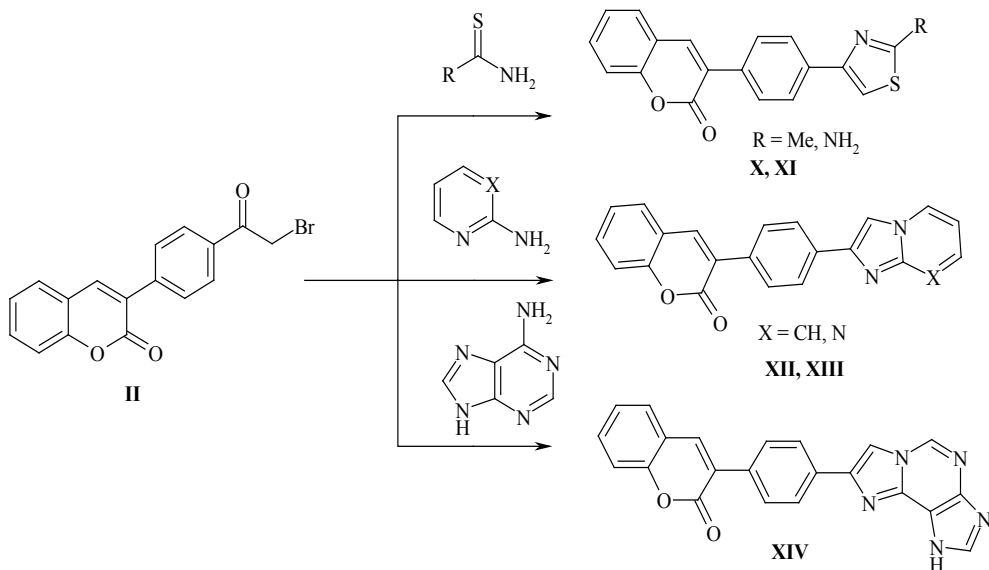


Схема 3. Циклізації на основі 3-[4-(2-бромацетил)феніл]хромен-2-ону

З'ясовано, що сполука (II) реагує в етанолі з тіосемікарбазидом і при наступному додаванні до реакційної суміші 4-нітробензальдегіду, а також 4-диметиламінобензальдегіду утворюються тіазоловмісні гідразони відповідних альдегідів (XV, XVI). Аналогічні речовини такого типу були одержані взаємодією сполуки (II) з тіосемікарбазонами відповідних альдегідів.

Наявність у сполуках (X, XI, XV, XVI) тіазольного циклу підтверджується смугами поглинання в області 1 535–1 560 cm^{-1} . Поглинання зв'язку C=N в нітрогеновмісних гетероциклах спостерігається при 1 608–1 635 cm^{-1} .

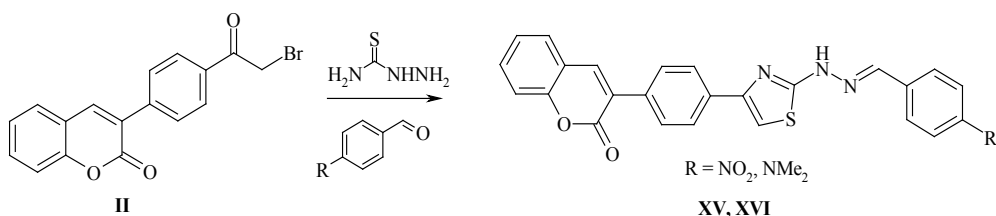


Схема 4. Конструювання тіазольного циклу на основі сполуки (II)

Результати вивчення мінімальної інгібуючої концентрації кумариновмісних сполук (I–XVI) і препарату етоній для порівняння стосовно семи тест-культур мікроорганізмів наведено в таблиці.

Антимікробна активність кумариновмісних сполук (I–XVI)

Номер сполуки	Мінімальна інгібуюча концентрація, мкг/мл						
	<i>S. typhimurium</i> 4414	<i>P. mirabilis</i> 410	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	<i>C. albicans</i>	<i>S. cerevisiae</i> 61
I	н/а	н/а	500	500	н/а	н/а	500
II	500	н/а	<15,6	500	<15,6	500	250
III	500	500	125	500	125	н/а	500
IV	500	500	125	500	125	н/а	500
V	н/а	500	62,5	500	62,5	н/а	500
VI	н/а	н/а	31,1	н/а	<15,6	н/а	н/а
VII	н/а	н/а	31,1	н/а	н/а	н/а	н/а
VIII	н/а	н/а	31,1	н/а	н/а	н/а	н/а
IX	н/а	н/а	н/а	500	н/а	н/а	н/а
X	н/а	н/а	н/а	500	н/а	н/а	н/а
XI	н/а	н/а	500	500	н/а	н/а	н/а
XII	н/а	н/а	62,5	н/а	н/а	н/а	н/а
XIII	500	н/а	<15,6	н/а	31,1	н/а	н/а
XIV	н/а	н/а	<15,6	500	<15,6	н/а	н/а
XV	н/а	500	500	500	н/а	н/а	н/а
XVI	н/а	500	500	500	н/а	н/а	н/а
Етоній	500	500	0,98	500	31,2	500	500

П р и м і т к а: н/а – сполука не є активною стосовно цього штаму.

Аналіз наведених результатів свідчить, що досліджені речовини практично не діють на грамнегативні бактерії та на гриби. Але по відношенню до грампозитивних бактерій низка речовин виявила досить високу активність. Так, стосовно золотистого стафілокока (штам *S. aureus* ATCC 25923) бактеріостатичну дію у низьких концентраціях виявили речовини (II, XIII, XIV). Особливої уваги заслуговує те, що речовини (II, VI, XIV) виявили значну активність стосовно спороутворюючих бактерій (штам *B. subtilis* ATCC 6633).

3-(4-Ацетилфеніл)хромен-2-он (I). Суміш 3,8 г (0,028 моль) 4-аміноацетофенону, 18 мл (0,41 моль) концентрованої соляної кислоти та 10 мл води нагрівали до кипіння. Одержаний розчин охолоджували до температури 0–5 °С і витримували за цієї температури 5 хв. Утворювався осад гідрохлориду 4-аміноацетофенону. До одержаної суспензії при інтенсивному перемішуванні і ефективному охолодженні додавали краплями розчин 3 г (0,043 моль) натрію нітриту в 10 мл води. Після закінчення докrapування NaNO_2 реакційну суміш залишали на 15 хв в льодяній ванні. Отриманий розчин фільтрували, фільтрат порціями 20–30 мл нейтралізували насиченим розчином натрію ацетату до рН 6 і докrapували (зі швидкістю 1–2 краплі за секунду) у тришийкову колбу з мішалкою та лічильником бульбашок, яка містить 4,1 г (0,028 моль) кумарину, 0,36 г (0,01 моль) $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ і 35 мл ацетону. У процесі реакції випадає осад. Після закінчення виділення азоту (~2 год) продукт відфільтровували, промивали водою і сушили. Вихід 42%, $T_{\text{пл}}$ 225–227 °С (етанол–ДМФА). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2,62 с (3H, CH_3), 7,36–7,47 м (2H, кумарин), 7,66 т (1H, кумарин, J 8,2 Гц), 7,81 д (1H, кумарин, J 7,6 Гц), 7,89 д (2H, C_6H_4 , J 8,2 Гц), 8,04 д (2H, C_6H_4 , J 8,2 Гц), 8,38 с (1H, кумарин).

3-[4-(2-Бромацетил)феніл]хромен-2-он (II). До розчину 2,64 г (0,01 моль) 3-(4-ацетилфеніл)хромен-2-ону (I) в 120 мл оцтової кислоти за температури 85–90 °С прикрапували 0,52 мл (0,01 моль) бромиду. Після додавання бромиду розчин охолоджували, а кристалічний осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою і сушили. Вихід 73%, $T_{\text{пл}}$ 175–177 °С (водний ДМФА). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 5,64 с (2H, CH_2), 7,40 т (1H, кумарин, J 7,4 Гц), 7,45 д (1H, кумарин, J 8,2 Гц), 7,65 т (1H, кумарин, J 7,4 Гц), 7,81 д (1H, кумарин, J 7,4 Гц), 7,96 д (2H, C_6H_4 , J 8,6 Гц), 8,05 д (2H, C_6H_4 , J 8,6 Гц), 8,40 с (1H, кумарин).

Загальна методика синтезу четвертинних солей (III–VII). Суміш 1 ммоль сполуки (II) та еквімолярну кількість відповідної гетероциклічної основи (або трифенілфосфіну) в 15–20 мл безводного толуолу кип'ятили впродовж 1–1,5 год. Утворені осадки солей відфільтровували, промивали діетиловим ефіром.

1-(2-Оксо-2-[4-(2-оксо-2H-3-хроменіл)феніл]етил)піридиній бромід (III). Вихід 90%, $T_{\text{пл}} > 262$ °С (CH_3COOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 6,59 с (2H, CH_2), 7,45 т (1H, кумарин, J 7,6 Гц), 7,49 д (1H, кумарин, J 8,2 Гц), 7,69 т (1H, кумарин, J 7,6 Гц), 7,87 д (1H, кумарин, J 7,0 Гц), 8,05 д (2H, C_6H_4 , J 8,2 Гц), 8,18 д (2H, C_6H_4 , J 8,2 Гц), 8,32 т (2H, піридин, J 6,7 Гц), 8,50 с (1H, кумарин), 8,77 т (1H, піридин, J 7,4 Гц), 9,08 д (2H, піридин, J 5,9 Гц).

4-Метил-1-(2-оксо-2-[4-(2-оксо-2H-3-хроменіл)феніл]етил)піридиній бромід (IV). Вихід 87%, $T_{\text{пл}}$ 260–262 °С (толуол– $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2,69 с (3H, CH_3), 6,57 с (2H, CH_2), 7,41 т (1H, кумарин, J 7,4 Гц), 7,46 д (1H, кумарин, J 8,2 Гц), 7,69 т (1H, кумарин, J 7,4 Гц), 7,86 д (1H, кумарин, J 7,8 Гц), 8,03 д (2H, C_6H_4 , J 8,2 Гц), 8,12–8,22 м (4H), 8,51 с (1H, кумарин), 8,94 д (2H, піридин, J 5,9 Гц).

1-(2-Оксо-2-[4-(2-оксо-2H-3-хроменіл)феніл]етил)хіноліній бромід (V). Вихід 71%, $T_{\text{пл}}$ 248–250 °С (водний етанол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7,09 с (2H, CH_2), 7,44 т (1H, кумарин, J 7,4 Гц), 7,50 д (1H, кумарин, J 8,2 Гц), 7,70 т (1H, кумарин, J 7,4 Гц), 7,89 д (1H, кумарин, J 7,8 Гц), 8,05–8,09 м (3H), 8,23–8,28 м (3H), 8,36 д.д (1H, хінолін, J 8,2 і 5,9 Гц), 8,48–8,51 м (2H), 8,58 д (1H, хінолін, J 8,2 Гц), 9,49 д (1H, хінолін, J 8,2 Гц), 9,60 д (1H, хінолін, J 5,9 Гц).

4-(2-Оксо-2-[4-(2-оксо-2H-3-хроменіл)феніл]етил)бензо[*f*]хіноліній бромід (VI). Вихід 84%, $T_{\text{пл}}$ 204–206 °С (CH_3COOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7,18 с (2H, CH_2), 7,42 т (1H, кумарин, J 7,4 Гц), 7,47 д (1H, кумарин, J 8,2 Гц), 7,67 т (1H, кумарин, J 7,8 Гц), 7,86 д (1H, кумарин, J 7,0 Гц), 7,97 т (1H, $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}$, J 7,4 Гц), 8,01–8,08 м (3H), 8,23–8,28 м (3H), 8,35 д (1H, $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}$, J 8,6 Гц), 8,47–8,51 м (2H), 8,63 д (1H, $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}$, J 8,6 Гц), 9,15 д (1H, $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}$, J 7,4 Гц), 9,55 ш.с (1H, $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}$), 10,25 д (1H, $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}$, J 6,7 Гц).

(2-Оксо-2-[4-(2-оксо-2H-3-хроменіл)феніл]етил)трифенілфосфоній бромід (VII). Вихід 92%, $T_{\text{пл}}$ 163–165 °С (етанол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 6,39 д (2H, J_{PH} 12,9 Гц), 7,40 т (1H, кумарин, J 7,4 Гц), 7,44 д (1H, кумарин, J 8,2 Гц), 7,64 т (1H, кумарин, J 7,0 Гц), 7,75–8,04 м (17H), 8,20 д (2H, C_6H_4 , J 8,2 Гц), 8,47 с (1H, кумарин).

1-[4-(2-Оксо-2H-3-хроменіл)феніл]-2-трифеніл- λ^5 -фосфаніліден-1-етанон (VIII). До розчину 0,60 г (1 ммоль) фосфонієвої солі (VII) в 15 мл ДМФА додавали при перемішуванні 25 мл 10%-го водного розчину калію карбонату. Утворений осад відфільтровували, промивали водою і сушили. Вихід 85%, $T_{\text{пл}}$ 192–194 °С (толуол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7,37–7,47 м (3H), 7,58–7,75 м (15H), 7,81 д (2H, J 7,8 Гц), 7,89 д (1H, J 7,8 Гц), 7,96 д (2H, J 7,4 Гц), 8,03 д (1H, J 7,4 Гц), 8,30 с (1H, кумарин).

3-(4-Нітрофеніл)-1-[4-(2-оксо-2H-3-хроменіл)феніл]-2-пропен-1-он (IX). До розчину 0,26 г (0,5 ммоль) сполуки (VIII) в 20 мл сухого толуолу додали 0,1 г (0,5 ммоль) 4-нітробензальдегіду. Реакційну суміш кип'ятили 2 год. Утворений осад відфільтровували, промивали ефіром. Вихід 78%, $T_{пл} > 260^\circ\text{C}$ (ДМФА). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7,43 т (1H, кумарин, J 7,8 Гц), 7,49 д (1H, кумарин, J 8,2 Гц), 7,68 т (1H, кумарин, J 7,4 Гц), 7,85 д (1H, кумарин, J 7,8 Гц), 7,88 д (1H, СН, J 15,7 Гц), 7,98 д (2H, C_6H_4 , J 8,2 Гц), 8,19–8,24 м (3H), 8,28–8,33 м (3H), 8,46 с (1H, кумарин).

Загальна методика одержання продуктів циклоконденсації X–XIV. До 1 ммоль сполуки (II) в 15 мл етанолу додавали еквімолярну кількість відповідного реагенту: тіоацетаміду, тіосечовини, 2-амінопіридину, 2-амінопіримідину, 6-амінопурину. Реакційну суміш кип'ятили протягом 1–2 год. Осади відфільтровували, промивали ефіром.

3-[4-(2-Метил-1,3-тіазол-4-іл)феніл]-2H-2-хроменон (X). Вихід 87%, $T_{пл}$ 228–230 $^\circ\text{C}$ (водний ДМФА). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2,74 с (3H, CH_3), 7,39 т (1H, кумарин, J 7,4 Гц), 7,46 д (1H, кумарин, J 8,2 Гц), 7,63 т (1H, кумарин, J 7,8 Гц), 7,79–7,84 м (3H), 8,02–8,07 м (3H), 8,34 с (1H, кумарин).

3-[4-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)феніл]-2H-2-хроменон (XI). Вихід 83%, $T_{пл}$ 256–258 $^\circ\text{C}$ (водний ДМФА). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7,12 с (1H, тіазол), 7,16 ш.с (2H, NH_2), 7,37 т (1H, кумарин, J 7,4 Гц), 7,43 д (1H, кумарин, J 8,2 Гц), 7,61 т (1H, кумарин, J 7,4 Гц), 7,75–7,81 м (3H), 7,88 д (2H, C_6H_4 , J 8,2 Гц), 8,30 с (1H, кумарин).

3-(4-Імідазо[1,2-*a*]піридин-2-ілфеніл)-2H-2-хроменон (XII). Вихід 68%, $T_{пл}$ 229–231 $^\circ\text{C}$ (водний ДМФА). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7,05 т (1H, імідазопіримідин, J 6,9 Гц), 7,37–7,47 м (3H), 7,66 т (1H, J 7,4 Гц), 7,69 д (1H, J 9,0 Гц), 7,81 д (1H, J 7,6 Гц), 7,88 д (2H, C_6H_4 , J 8,2 Гц), 8,07 д (2H, C_6H_4 , J 8,2 Гц), 8,36 с (1H, кумарин), 8,58 с (1H, імідазопіримідин), 8,63 д (1H, імідазопіримідин, J 6,9 Гц).

3-(4-Імідазо[1,2-*a*]піримідин-2-ілфеніл)-2H-2-хроменон (XIII). Вихід 70%, $T_{пл}$ 166–168 $^\circ\text{C}$ (водний ДМФА). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7,40–7,47 м (2H), 7,66 т (1H, кумарин, J 7,4 Гц), 7,81 д (1H, кумарин, J 6,7 Гц), 7,88 т (1H, кумарин, J 7,8 Гц), 7,93–8,17 м (6H), 8,41–8,46 м (2H).

3-[4-(1H-Імідазо[2,1-*i*]пурин-8-іл)феніл]-2H-2-хроменон (XIV). Вихід 89%, $T_{пл}$ 218–221 $^\circ\text{C}$ (осадження водою із ДМФА). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7.42–7.50 м (2H), 7.68 т (1H, кумарин, J 7.4 Гц), 7.81–8.22 м (8H), 8.37 с (1H), 8.47 с (1H, кумарин).

4-Нітробензальдегід{4-[4-(3-хромен-2-оніл)феніл]тіазол-2-іл}гідразон (XV). Суміш 0,68 г (2 ммоль) сполуки (II) і 0,18 г (2 ммоль) тіосемікарбазиду в 50 мл безводного етанолу кип'ятили 10 хв. До реакційної суміші додавали 0,30 г (2 ммоль) 4-нітробензальдегіду і продовжували кип'ятіння протягом 15 хв. Утворений осад відфільтровували, промили ефіром. Вихід 93%, $T_{пл} > 260^\circ\text{C}$ (осадження водою із ДМФА). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7,37 т (1H, кумарин, J 7,4 Гц), 7,44 д (1H, кумарин, J 8,2 Гц), 7,63 т (1H, кумарин, J 7,8 Гц), 7,80–7,85 м (2H), 7,90 д (2H, C_6H_4 , J 8,2 Гц), 8,04 д (2H, C_6H_4 , J 8,2 Гц), 8,11 д (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$, J 8,8 Гц), 8,21 д (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$, J 8,8 Гц), 8,28 с (1H, СН), 8,38 с (1H, кумарин), 11,70 с (1H, NH).

Аналогічно отримували **4-диметиламінобензальдегід{4-[4-(3-хромен-2-оніл)феніл]тіазол-2-іл}гідразон (XVI).** Вихід 65%, $T_{пл} > 260^\circ\text{C}$ (осадження водою із ДМФА). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2,95 с (6H, CH_3), 6,73 д (2H, C_6H_4 , J 8,6 Гц), 7,36–7,99 м (12H), 8,31–8,35 м (1H), 11,63 с (1H, NH).

В и с н о в к и

1. На основі 3-(4-бромацетилфеніл)кумарину і нітрогеновмісних нуклеофільних реагентів одержано низку нових гетероциклічних сполук з кумариновим фрагментом.
2. На підставі експериментальних мікробіологічних досліджень встановлено, що сполуки (II, XIII, XIV) виявляють антимікробну активність стосовно штаму *S. aureus* ATCC 25923 у низьких концентраціях, а сполуки (II, VI, XIV) – стосовно штаму *B. subtilis* ATCC 6633.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. Коваленко С. М., Власов С. В., Федосов А. І. та ін. Синтез 2H,6H-піримідо[2,1-b][1,3,4]тіадіазин-6-онів з кумариновим фрагментом та їх антимікробна активність // Журн. орг. фарм. хімії. – 2010. – Т. 8, Вип. 3. – С. 52–57.
2. Ягодинець П. И., Скрипская О.В., Чернюк И. Н. и др. Синтез и антимикробная активность кумаринсодержащих имидазолов // Хим.-фарм. журн. – 1996. – Т. 30, № 5. – С. 50–51.
3. Ягодинець П. И., Скрипська О. В., Бліндер О. В. Синтез і біологічна активність кумариновмісних імідазолів // Фармац. журн. – 2004. – № 5. – С. 65–67.
4. Ягодинець П. И., Скрипська О. В., Бліндер О. В. Синтез і біологічна активність онієвих похідних індолу та кумарину // Там само. – 2004. – № 6. – С. 75–78.
5. Mladenović M., Vuković N., Sukdolak S. et al. Design of Novel 4-Hydroxy-chromene-2-one Derivatives as Antimicrobial Agents // Molecules. – 2010. – V. 15. – P. 4294–4308.
6. Parameshwar R., Ranganath Y. S., Babu V. H. et al. Synthesis and Antifungal Screening of Some Novel Coumarin Linked Imidazole Derivatives // Res. J. Pharmac. Biolog. Chem. Sci. – 2011. – V. 2, N 3. – P. 514–520.
7. Porwal B., Jayashree B. S., Attimarad M. Synthesis of Some New 3-Coumarinoyl Pyridinium and Quinolinium Bromides for their Antimicrobial Activity // J. Basic and Clinical Pharmacy. – 2010. – V. 1, N 1. – P. 29–32.
8. Vuković N., Sukdolak S., Solujić S. et al. Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Some Novel 2-Aminothiazole Derivatives of 4-Hydroxy-chromene-2-one // Arch. Pharm. Chem. Life Sci. – 2008. – V. 341, N 8. – P. 491–496.
9. Prey V., Kerres B., Berbalk H. Zur Kenntnis der Thiolactone // Monatsh. Chem. – 1960. – B. 91, N 5. – S. 774–793.
10. Kaminski J. J., Puchalski C., Solomon D. M. et al. Antiulcer Agents. 4. Conformational Considerations and the Antiulcer Activity of Substituted Imidazo[1,2-a]pyridines and Related Analogues // J. Med. Chem. – 1989. – V. 32, N 8. – P. 1686–1700.
11. Орленко И. В., Коваленко С. Н., Журавель И. А. и др. Ансамбли циклов с кумариновым звеном 4. Синтез 3-(имидазо[1,2-a]-пиридинил-2)-, 3-(имидазо[1,2-a]-пиримидил-2)- и 3-(пиролло-[1,2-a]-пиридинил-2)кумаринов // Фізіологічно активні речовини. – 2001. – № 2. – С. 25–28.

Надійшла до редакції 27. 11. 2013.

О. В. Скрипская¹, А. В. Блиндер³, О. В. Еленич¹, Р. З. Лытвын², А. О. Нецадин², М. Д. Обушак²,
П. И. Ягодинец¹

¹ Черновицкий национальный университет имени Юрия Федьковича

² Львовский национальный университет имени Ивана Франко

³ Отделение медико-экологических проблем ГП «Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности имени академика Л. И. Медведея», г. Черновцы

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ С КУМАРИНОВЫМ ФРАГМЕНТОМ

Ключевые слова: синтез, антимикробная активность, кумарин, четвертичные соли, азотсодержащие гетероциклы, арилирование

А Н Н О Т А Ц И Я

Цель работы – синтез новых ансамблей гетероциклов, содержащих кумариновое ядро, изучение физико-химических свойств и биологической активности этих соединений. Установлено, что производные кумарина с различными гетероциклическими заместителями в положении 3 проявляют антибактериальную активность. В качестве исходного реагента использован 3-(4-ацетилфенил)-2*H*-2-хроменон (I). Это соединение синтезировано реакцией кумарина с 4-ацетилбензолдиазоний хлоридом. Бромированием соединения (I) получен 3-[4-(2-бромацетил)фенил]-2*H*-2-хроменон (II). Взаимодействием соединения (II) с пиридином, 4-метилпиридином, хинолином, бензо[*f*]хинолином и трифенилфосфином получены соответствующие четвертичные соли. Соединение (II) реагирует с бинуклеофильными реагентами с образованием производных тиазола, имидазо[1,2-*a*]пиридина, имидазо[1,2-*a*]пиримидина и имидазо[2,1-*i*]пурина. На основе экспериментальных микробиологических исследований установлено, что соединение (II), 3-(4-имидазо[1,2-*a*]пиримидин-2-илфенил)-2*H*-2-хроменон (XIII) и 3-[4-(1*H*-имидазо[2,1-*i*]пурин-8-ил)фенил]-2*H*-2-хроменон (XIV) обладают антимикробной активностью против штамма *S. aureus* ATCC 25923 при низких концентрациях. Соединения (II, XIV) и 4-(2-оксо-2-[4-(2-оксо-2*H*-3-хроменил)фенил]этил)бензо[*e*]хинолиний бромид (VI) обладают антимикробной активностью против штамма *B. subtilis* ATCC 6633.

O. V. Skrypska ¹, O. V. Blinder ³, O. V. Yelenich ¹, R. Z. Lytvyn ², A. O. Neshchadin ², M. D. Obushak ²,
P. I. Yagodinets ¹

¹ Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University

² Ivan Franko National University of Lviv

³ L. I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Department of Medical and Ecological Problems, Chernivtsi

ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF N-HETEROCYCLIC COMPOUNDS CONTAINING COUMARIN MOIETY

Key words: synthesis, antimicrobial activity, coumarin, quaternary salts, nitrogencontaining heterocycles, arylation

ABSTRACT

Coumarin derivatives with different heterocyclic systems in the position 3 exhibit antibacterial activity. The aim of the work was the synthesis of new coumarin containing heterocyclic ensembles, the study of physical and chemical properties and biological activity of these compounds. As the starting reagent 3-(4-acetylphenyl)-2H-2-chromenone (I) was used. This compound by the reaction of coumarin with 4-acetyl benzenediazonium chloride was synthesized. By bromination of compound (I) 3-[4-(2-bromoacetyl)phenyl]-2H-2-chromenone (II) was obtained. By the reactions of compound (II) with pyridine, 4-methylpyridine, quinoline, benzo[*f*]quinoline and triphenylphosphine a quaternary salts was prepared. Compound (II) reacts with binucleophilic reagents to form thiazole, imidazo[1,2-*a*]pyridine, imidazo[1,2-*a*]pyrimidine and imidazo[2,1-*i*]purine derivatives. On the base of experimental microbiological studies we have established that compound (II), 3-(4-imidazo[1,2-*a*]pyrimidin-2-ylphenyl)-2H-2-chromenone (XIII) and 3-[4-(1H-imidazo[2,1-*i*]purin-8-yl)phenyl]-2H-2-chromenone (XIV) exhibit antimicrobial activity against strain *S. aureus* ATCC 25923 at low concentrations. Compounds (II, XIV) and 4-(2-oxo-2-[4-(2-oxo-2H-3-chromenyl)phenyl]ethyl)benzo[*f*]quinolinium bromide (VI) exhibit antimicrobial activity against strain *B. subtilis* ATCC 6633.

Електронна адреса для листування з авторами: obushak@in.lviv.ua